

優先権主張			
国名	アメリカ合衆国		
年月日	1970年6月8日	年月日	年月日
主張日	年月日	年月日	年月日



10,000 円

特許願 (出願登録番号)

昭和46年6月7日

特許庁長官 佐々木 宇 殿

1. 発明の名称 ツイカガラブシング ケンソロツキ
特異化物質の検出器

2. 研究開発の範囲に記載されたものと同一の範囲

3. 発明者

住所 アメリカ合衆国インディアナ州エルクハート・ボックス503
エイ・アール・アール4

氏名 ロバート・ウェイン・ロジャース (ほか2名)

4. 特許申請人

住所 アメリカ合衆国インディアナ州エルクハート
マートルストリート 1127

名称 マイルス・ラボラトリーズ・インゴーホーリーテクト
(氏名)

代表者 エル・エフ・ヒアズレイ

出場 アメリカ合衆国

5. 代理人

人 売107

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自動車会館

氏名(607回)弁理士 小山島 平吉

電話 585-2256



46 039408

方式
審査

明細書

1. 発明の名称

特異化物質の検出器

2. 特許請求の範囲

第1項

電気的に絶縁された基板をあと、該基板後方に
よつて支持され互いに沿つて位置する一対の導電
性薄膜電極要素と、該物質に対して特異的であり
該電極要素と組合された固定型の試験から成ると
とを特徴とする試験装置中の物質検出する検出器。

第2項

導電性導膜電極システムを電気的に絶縁されか
基板表面に取付け、該電極システムに固定試験を
接觸することを特徴とする特異化物質の検出器
の製造方法。

② 特願昭 46-39408 ⑪ 特開昭 47-500

⑬ 公開昭 47.(1972) 1-11

審査請求 有 (全 8 頁)

⑯ 日本国特許庁

⑭ 公開特許公報

序内整理番号

⑮ 日本分類

7003 41	113 E6
7003 41	113 A2
6415 41	113 D1

3. 発明の詳細な説明

過去数年間に、分析化学は劇的に進歩した。例えば、古典解析化学が生化学者に非常に特異反応を示す試験を提供し、他方、現代機器を使用することによって、検出化合物と特異試験との間の反応を迅速かつ定量的に判読することができるようになった。この特異試験と現代機器を組み合せることによって、正確、敏敏かつ迅速な定性的化学分析が可能である。極めて特異的な反応試験の例は、特異質とのみ反応する酵素を使用した試験である。

マトリクス体 (matrix media) が試験液体または媒質に接触すると、その液体が検出すべき特異質を含んでいる場合は、特異的な電気的コンダクタンス値がよじ (または) 通常のコンダクタンス値の時間に対する変化 (Δt/dt) を生じる

ようなマトリックス体中またはマトリックス体上に、試薬を使用した試験のような分析試薬またはそれに対する検査を非可動化または固定できることとが本発明により発見された。電極システムを使用してこれらの変化を測定した場合、得られた値を、試験液体の構成成分の濃度の定量的測定値に容易に変えることができる。従来の電極システムより非可動化または固定試薬試験装置は、通常、弾性導体支持部の内部または表面に保持された2本の針金によって構成されており、これらの針金の先端は互いに正確な間隔を有して、試薬または他の特異試薬を含むマトリックス体中に刺入されている。所蔵、特異化学物質の検出器(probe)は製作および再利用が困難である。針金先端相互の間隔は装置を組立る際に重要な考慮が必要である。

-3-

本発明のもう1つの目的は、血液のような体液中の特定物質の濃度を測定する場合に、生体中で使用できるような非常に小型な検出器を提供することである。

本発明のもう1つの目的は、安価で有効寿命が終ると結果できる接触部分または検出器を有する装置を提供することである。

本発明のさらにもう1つの目的は、安価な多種試験装置を簡単に製作することを可能にする方法を提供することである。

優れた特異化学物質の検出器は薄膜技術を使用することによって製作できることが本発明者により判明した。本発明の装置および方法は、電気的絶縁性または半導性基板上に形成された一対の互いに溝つた導電性導體要素によって構成された

-5-

外観 図47-500 (2)

もので、検出器の大きさにまた厳格な制限がある。さらに、この種の装置は流れに対して特に敏感であることが判明した。すなわち、例えば、試験試薬または液体を急速に搅拌している場合には、電気的量は検出器を通して流れる液体に依存する。

本明細書において以下に使用するように、電極システムという言葉は、電気的変化を感知する1個または複数の導電性要素を意味し、検出器または特異化学物質の検出器という言葉は、電極システムと特異試薬を含むマトリックス体とを組合せたものを意味している。

本発明の目的の1つは、簡単かつ操作および再利用が容易な特異化学物質の検出器を提供することである。

-4-

電極システムを使用するものであり、この構造要素は電極システム上に直ちに形成される非可動または固定試薬と組合している。電極技術(金属であるのが望ましい)は、取扱い手順および電子回路に取り付けやすい電気的接觸小片として与えられている。本発明の望ましい構造は、第1対の電極要素に類似しており、試薬を有していない第2対の電極要素から成るものである。このようなシステムは、次で説明するように、示差試験装置を与える。

本発明の電極システムは、剛性支持部または基板上に形成された高導電材料の導體によって基本的には構成されている。基板および薄膜が特異化学物質の分析用検出器として使用できるように、この金属導體は、後で説明するように、明確な電極パターン状に形成されている。電極要素を明確

-6-

なパターン状に形成後、装置は、上で説明するように、非可動化試験を含むマトリックス体または板によつて被覆される。装置が取扱い手段および（または）測定電子回路に密接に取り付けられるようだ、複数の小片の電極要素およびマトリックス体から突出している。

前面を参照して説明すると、図1 図片、取扱手段21および板はずし可能な被覆部20によつて構成される装置の一形式を示している。被覆部20は、セラミック等の絕縁材料の単体や四隅板1.0によつて構成されており、その一側面上には、電極部1.1および2.2から成る複数の導通シス テムが“印刷”（次で説明するより）されている。要素1.1および2.2の端部は、参照番号1.9で表示したように、電極要素1.1および2.2の近

-7-

接觸部が角つた形状またはパターン状に形成され位置している。要素1.1および2.2は、基板1.0に沿つて縦方向に伸びて、取扱手段21内の対応接觸部を介して試験装置へ電気的連結する目的の延長小片2.3および2.3'を形成している。固定試験を含んでいる液体非溶解性の半導性マトリックス体または板1.2は、被覆パターン1.9上に形成されてそれを保護しているため、被覆部20が試験液体中に置かれた時に、液体はまず膜1.2（おもにガラス）に接触して、その分析下の液体中に漏出しようとする構成成分が存在する場合には、イオン的または他の化学的変化をパターン1.9において要素1.1および2.2の端部に与える。絶縁層1.3は、電極要素1.1および2.2の膜1.2と接觸部分2.3および2.3'との間の部分を密封板^シ

-8-

ており、被覆部が膜1.2を超えて試験中の液体中に漏された時の間違つた成膜を防止する。

取扱手段21は、被覆部20を保持する目的で設けられており、接觸部分2.3および2.3'が露出している被覆部20の端部に一致してその内部に端子に保持するための矩形溝開口1.5を有しているねじの頭部状態1.4によつて構成されている。接觸部分2.3および2.3'と合体可能な金属バネ接觸小片（図示していない）が開口1.5の内側の一側面に装備されている。二面の変形被覆部20の場合に、被覆1.0の反対側面に固定された電極要素1.1および2.2に類似した第2組の電極要素（図示していない）の接觸部分と合体する目的で、開口1.5内の前述の接觸部の反対側に接觸部1.6および1.6'を装備することも可

能である。また、取扱手段21は、一端に於いて開口部1.5内の接觸部に適当に接觸し、他端に於いて適当な多直線被覆部1.8に接觸されている。絶縁された電極（図示していない）を含む電気的ケーブル1.7を含んでいる。結局、接觸部1.8は、叙述する電子的成膜装置に結合する目的で使用されている。

第2図は、第1図に示した被覆部20のような、被覆部を操作するために使用される一方を説明的に示している。第1段階に於いて、約5mm² 平方厚さ1mmのセラミック、ガラスまたはプラスチック等の基板要素を精練化し、真空分圧蒸着装置内に設置して、蒸着装置は実現にする。

第2図の第2段階は、抵抗加熱またはスパッターによる熱的蒸着各の從来の融金手段によつて作

-9-

-10-

成した銀、白金または金等の金属の導線で被覆された基板要素を示している。セラミック製基板要素は、1000ダ~10,000ダまたはそれ以上の範囲の周知の厚さの金或は銀薄膜で完全に被覆する。

第2図の第3段階に示した電極要素は次の様につくることができる。

1. 第2段階で述べたように埋め込み導線で予め被覆した基板要素は Shipley Positive Resist #1350等の感光性塗料をスピンドルコートし、2~3分間室温で乾燥する。

2. 第2図の第3段階に示した電極要素パターン次の写真マスク(透明ポジ)を塗料に直接接触して置き、マスクを付された基板に紫外線を照射する。

3. 形成された膜ははるかに乾燥してから、水

洗する。

4. 次いで、金属を除去する。

金の場合には王水等の腐蝕液中に金属を除去し、腐蝕が完了した後、塗膜を取り出して水洗する。

5. 脱離された電極を行ひ紫外線に曝して接着し、第2図の第3段階に示した形状の現存金属電極から感光性塗料を除去する。

次いで、電極は各単位に分離される。各単位に分離する一方では、予め基板に細目を付けておいて、その細目間に沿つて基板を單に折ることによって各単位を形成するという方法である。その結果が第2図の第4段階に示す通りである。

エボキシまたはシリコン樹脂等の絶縁層が基板要素の中央部分に重付されて、電極要素は第2図

の第5段階に示されたようになる。電極要素の検出端部は、0.3多のPLC4を含む0.0125N塩酸浴液中で10mA/cm²の交流を3分間電極に流して、白金化して導電効率を改善するのが望ましい。

電極要素の白金化された検出端部を有する基板要素の端部は第2図の第6段階に示したように、半透性漆膜等のマトリクス体中に非可動化された試験用で被覆される。以下の手法は、非等方性膜中に非可動化された試験用端部の端部に適用しており、単に例示にすぎない。

20mlのアセトンに100mgの導電真空乾燥天然ケラーゼ(活性=1mg当たり50単位)を加えて、10秒間超音波にて(sonicating)、セルロース網膜体と試験用の有機溶剤浴液を調製する。この混合液に、1.0gのフォルムアミドと

3.0gのセルロースアセテート(3.9%メチセルロース含有)を加えて、さらに混合する。第2図の第1~5段階でつくった電極要素の互いに隔つた感知端部を有する基板要素の端部を、基板要素の中央部分を保護している絶縁層に少しだけ重なる程度に、この浴液中へ浸し、次いでこの電極要素を取り出して1分間空気中で乾燥させる。もう一度同様に浸して1分間空気中で乾燥させた後、さらにこのセルロース浴液中に浸して、粘着した膜層を5分間空気中で乾燥させる。次いでこの一部分乾燥した膜層をpH 7.4の0.1Mトリス緩衝液中に30分間浸して相変換させる。その結果、導電性電極要素および基板要素は、非等方性または構造的に偏光化した状態で被覆される。

第3図は、本発明の検出器と共に使用される基

常に有効な示差採取システムのプロトタプルである。このシステムは、試験装置自身のバッタグラウンド導電率を消去するよう設計されている。本発明は第1図に示した検出器を使用することによってこの種の示差システムに適用させることができ、その場合、要素11aおよび22aから成る複数電極システムが基板要素10の反対側面上にも取り付けられており、この複数電極システムは層12aに類似しているが試薬を含んでいない膜層で被覆されている。この型式の検出器を使用する場合には、試薬を含む膜層で被覆された検出器20の要素11aおよび12aに対応する要素から成る一方の電極システムは、試験装置の電気的特性および検出している物質と試薬との間の化学的反応による変化を感知し、試薬を含まない膜層で被覆さ

-15-

特開 昭47-500 (6)
れた他の複数電極システムは試験装置自身の電気的特性のみを感知する。

とくに、第3図に示した装置は、一对の電極システム39aおよび39bから成る検出器20aを含んでいる。一方、電極システム39aおよび39bは、それぞれ、階層で位置する一对の電極要素11a、22aおよび11b、22bによって構成されている。要素11aおよび22aの感知端部は試薬を含む膜層で被覆されており、要素11bおよび22bの感知端部は試薬を含まない膜層で被覆されている。

第3図に示した回路では、発振器30が6Vの電源40に連結されており、検出器20aの電極システム39aおよび39bに電圧を供給する。入力端26aおよび28aは、機能スイッチ24を通し

-16-

て、電極要素11a、22aおよび11b、22bを流れる電流を検出し、逆極性の直流電圧を加算増幅器32に供給する。この電圧は電極システム39aおよび39bの導電率に比例している。加算増幅器32は、電極システム39aおよび39bに及ける導電率の変化に比例する電流をメーター回路34に供給する。この導電率差はマイクロオーム単位でメーター34によつて表示される。加算増幅器32の出力電流は、加算増幅器32の出力電流の変化速度を検出する部分回路36にも供給され、この電流変化は導電率差の変化に比例し、変化的向きを表示している。メーター回路36は秒当たりのマイクロオーム単位で導電率差の変化を表示する。

前述の示差システムは、連続的に変化する電氣

-17-

的特性および著しく異なる電気的特性を有する複合生物学的液体中の物質を検出するのに非常に適している。これらの電気的特性は、塩、金属イオンその他のイオン化した構成要素によつて生じる。この種の生物学的液体の例はグルコース、ウレアーゼ、酵素およびその他の複合有機構成要素等の物質を臨床的に分析する血液である。

本発明の方法および装置は、患者を検査する場合に生体中で選択的に使用することができ、各種の物質を検出する目的で、自動採取機器と組合せて前述のように数つかの検出器の組合せを、多重構成要素に対する多重試料の迅速かつ選択的測定のために使用することができる。装置および検出器の大きさは別個に同一物をつくることができる技術にのみ依存しているので、前述の特長物質等

-18-

を血液等の生物学的液体中で検査するために生体内で使用する目的で、その大きさを非常に小型化することが可能である。

前述した材料、方法、構造的特徴、化学反応および並その他は一例にすぎず、技術的必要に応じて調整することができるることは明白であろう。例えば、前述の膜隔ば、酵素式感システム等において、固定した試験を調製する技術として知られている多数の直合物質によって構成することができる。さらに、コンダクタンス以外の電気的特性を測定することも可能である。例えば、ホルタメトリー (voltammetry; 電流と電圧との関係) を使用するシステム、E.H.D. (起電力) 固定装置その他の中を使用することも可能である。さらに、炭素等の他の導電性導電材料を前述の金属導体の代り

に使用できる。

前述の本発明の説明および特定の実施例一例にすぎないので、本発明はこれらに限定されることなく、付記の実施例で決定する本発明の範囲内での各種変更が可能である。

尚、本発明の実施例は次の通りである。

1. 電気的に絶縁された基板要素と、該基板要素によつて支持され互いに離つて位置する一对の導電性導電装置と、該物質に対して特異的であり該導電装置と組合された固定座の試験から成ることを特徴とする試験導電質中の物質を検出する検出器。

2. 該電極要素が金属である 1 の検出器。

3. 該固定装置が、該試験を含み並ねられた半透性マトリックス体によつて構成されている 1

- 20 -

の検出器。

4. 該マトリックス体が直合体材料である 3 の検出器。

5. さらに、互いに離つて位置する一对の第 2 電極要素によつて構成されており、該第 2 電極要素が半透性マトリックス体で被覆されている 1 の検出器。

6. さらに、板はずし可能な取扱手段によつて構成されている 1 の検出器。

7. 該電極要素が導電率メーターに連絡されている 1 の検出器。

8. 該第 1 および第 2 の 1 対の電極要素が示差分導電率メーターに連結されている 5 の検出器。

9. 導電性導電装置システムを電気的に絶縁された基板要素上に設け、該電極システムに固定

試験を被覆することを特徴とする特異化学物質の検出器の製造方法。

10. 該導電要素が金属である 9 の方法。

11. 該試験が半透性マトリックス体によつて固定される 9 の方法。

12. 該マトリックス体が直合体質である 10 の方法。

13. 該電極システムを該基板要素上に設ける方法が、高導電性金属の薄膜を該基板要素上へめつきし、感光性塗料を適用し、電極形状を有するマスクを適して該感光性塗料を光源に晒し、該感光性塗料の一部分を現像して除去し、漏光した該金属を化学的腐蝕によつて除去し、残存する該金属薄膜から該感光性塗料を除去する 9 の方法。

14. 該電極システムを該基板要素上に設ける

- 22 -

方法が無理めつきである⁹の方法。

4. 図面の簡単な説明

第1図は吸はずし可能な換出器よりそのための取扱手段とからなる経営の一実施態様の成形的透視図である。

第2図は、第1図に示した複出巣を製作する各成形を示す模型図である。

第3図は、本発明の検出器と共に使用する目的の電気的駆動システムのプロツク図である。

特許出願人 マイルス・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド

代理人 升達士 小田島 半吉

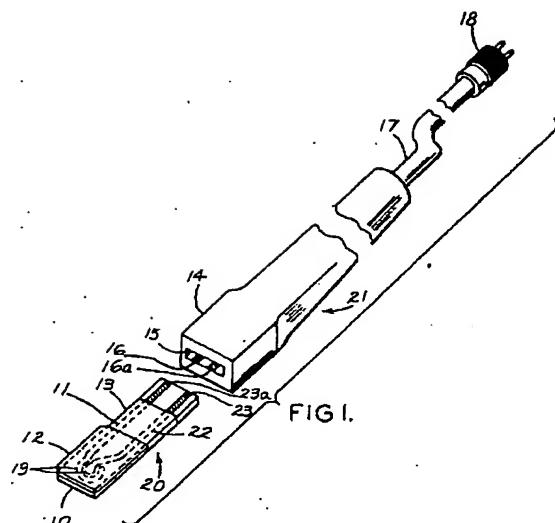


FIG. I.

- 23 -

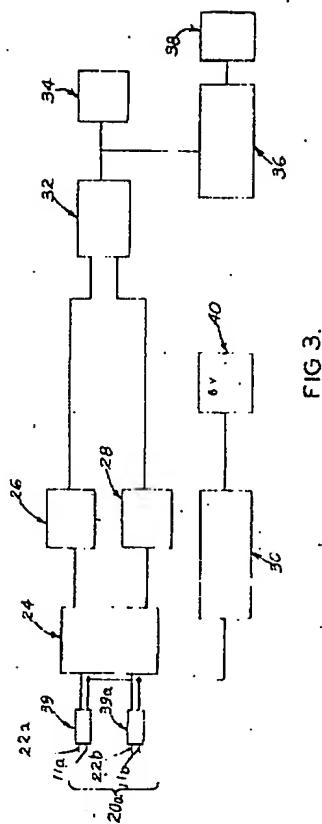
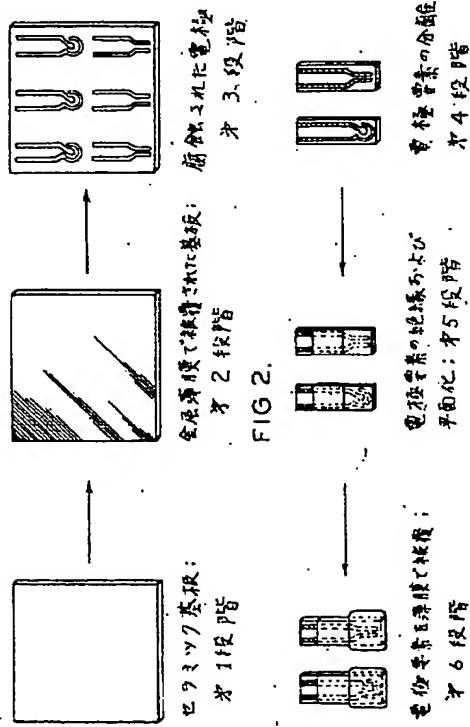


FIG 3.

Best Available Copy

6. 添付書類の目録

- | | |
|-----------------------------------|----------------|
| (1) 明細書 | 1通 |
| (2) 図面 | 1通 |
| (3) 委任状及びその訳文 | 各1通 |
| (4) 謝意証書及びその訳文 | 各1通 |
| (5) 田畠及び大木証明書並びにそれらの訳文 | 各1通 |
| (6) 优先権証明書及びその訳文 | 各1通 |

(6) **審查請求書** 附註以內之審理者 請於申請人之處所備存

(3) 第一章

住所 アメリカ合衆国インディアナ州ニューバリス。
氏名 ボンクス 294
住所 デビッド・マーク・スマーカー
氏名 アメリカ合衆国インディアナ州グランジャー・チンニ-レイン
住所 ドライブ 53010
氏名 チエスター・マイス・ステュラ。

◎ 纪念作曲家

住 所
名 称
(氏名)
代 表 者

(3) 代理人

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号
日本自転車会館

優先權證明書（訳文）

压 缩 声 号 码 44364. 号

出 售 日 1970年 6月 8日

出處人

住所	インディアナ州エルクハート
氏名	ロジャース・ロバート・ウエイン
住所	インディアナ州ニューバリス
氏名	スマーカー・デビッド・マーク
住所	インディアナ州エルクハート
氏名	ステュラ・チスター・ルイス

陳受人

住所
名様(氏名)

発明の名称

無機化学物質の検出器

森村書類は上記出頭につき台衆国特許局に最初に提出された原本の原本に相違ないことを証明する

1971年4月5日

特許局長官の権限に依り

アル・オ・スミス

Best Available Copy